

## 特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し (注意: 電子データが原本となります)

0	受理官庁記入欄	
0-1	国際出願番号	
0-2	国際出願日	
0-3	(受付印)	
0-4	様式-PCT/RO/101 この特許協力条約に基づく国際出願願書は、	
0-4-1	右記によって作成された。	JPO-PAS 0322
0-5	申立て 出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。	
0-6	出願人によって指定された受理官庁	日本国特許庁 (RO/JP)
0-7	出願人又は代理人の登録記号	ASAHI-49
I	発明の名称	バイパス術に伴う血管攣縮治療剤
II	出願人	
II-1	この欄に記載した者は	出願人である (applicant only)
II-2	右の指定国についての出願人である。	米国を除く全ての指定国 (all designated States except US)
II-4ja	名称	旭化成ファーマ株式会社
II-4en	Name:	ASAHI KASEI PHARMA CORPORATION
II-5ja	あて名	1018481 日本国 東京都千代田区神田美土代町9番地1
II-5en	Address:	9-1, Kanda Motoshiro-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 1018481 Japan → 1 → 昭和57年3月 (731)
II-6	国籍(国名)	日本国 JP
II-7	住所(国名)	日本国 JP
III-1	その他の出願人又は発明者	
III-1-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-1-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-1-4ja	氏名(姓名)	下川 宏明
III-1-4en	Name (LAST, First):	SHIMOKAWA, Hiroaki
III-1-5ja	あて名	8160863 日本国 福岡県春日市須玖南3-2-1
III-1-5en	Address:	3-21, Suguminami, Kasuga-shi, Fukuoka 8160863 Japan
III-1-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-1-7	住所(国名)	日本国 JP

## 特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し(注意:電子データが原本となります)

IV-1	代理人又は共通の代表者、通知のあて名 下記の者は国際機関において右記のごとく 出願人のために行動する。	代理人 (agent)
IV-1-1ja	氏名(姓名)	藤野 清也
IV-1-1en	Name (LAST, First):	FUJINO, Seiya
IV-1-2ja	あて名	1050001 日本国 東京都港区虎ノ門2丁目7番7号 虎ノ門中田ビル4 階
IV-1-2en	Address:	Toranomon Nakata Bldg. 4F, 7-7, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokyo 1050001 Japan
IV-1-3	電話番号	03-3539-2711
IV-1-4	ファクシミリ番号	03-3539-2715
IV-1-5	電子メール	moegi@moegi-pat.com
IV-1-6	代理人登録番号	100090941
IV-2	その他の代理人	筆頭代理人と同じあて名を有する代理人 (additional agent(s) with the same address as first named agent)
IV-2-1ja	氏名	藤野 清規(100076244); 吉見 京子(100113837); 石 井 良夫(100133905); 後藤 さなえ(100127421)
IV-2-1en	Name(s)	FUJINO, Kiyonori(100076244); YOSHIMI, Kyoko(100113837); ISHI, Yoshio(100133905); GOTO, Sanae(100127421)
V	国の指定	
V-1	この願書を用いてされた国際出願は、規則 4.9(a)に基づき、国際出願の時点で拘束さ れる全てのPCT締約国を指定し、取得しうる あらゆる種類の保護を求め、及び該当する 場合には広域と国内特許の両方を求める 国際出願となる。	
VI-1	先の国内出願に基づく優先権主張	
VI-1-1	出願日	2004年 01月 29日 (29.01.2004)
VI-1-2	出願番号	2004-020882
VI-1-3	国名	日本国 JP
VI-2	優先権証明書送付の請求 上記の先の出願のうち、右記の番号のもの については、出願書類の認証謄本を作成 し国際事務局へ送付することを、受理官庁 に対して請求している。	VI-1
VII-1	特定された国際調査機関(ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)
VIII	申立て	申立て数
VIII-1	発明者の特定に関する申立て	-
VIII-2	出願し及び特許を与えられる国際出願日 における出願人の資格に関する申立て	-
VIII-3	先の出願の優先権を主張する国際出願日 における出願人の資格に関する申立て	-
VIII-4	発明者である旨の申立て(米国を指定国と する場合)	-
VIII-5	不利にならない開示又は新規性喪失の例 外に関する申立て	-

## 特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し(注意:電子データが原本となります)

IX	照合欄	用紙の枚数	添付された電子データ
IX-1	願書(申立てを含む)	4	✓
IX-2	明細書	11	✓
IX-3	請求の範囲	1	✓
IX-4	要約	1	✓
IX-5	図面	1	✓
IX-7	合計	18	
	添付書類	添付	添付された電子データ
IX-8	手数料計算用紙	-	✓
IX-17	PCT-SAFE 電子出願	-	-
IX-19	要約書とともに提示する図の番号		
IX-20	国際出願の使用言語名	日本語	
X-1	出願人、代理人又は代表者の記名押印	/100090941/	
X-1-1	氏名(姓名)	藤野 清也	
X-1-2	署名者の氏名		
X-1-3	権限		
X-2	出願人、代理人又は代表者の記名押印	/100076244/	
X-2-1	氏名(姓名)	藤野 清規	
X-2-2	署名者の氏名		
X-2-3	権限		
X-3	出願人、代理人又は代表者の記名押印	/100113837/	
X-3-1	氏名(姓名)	吉見 京子	
X-3-2	署名者の氏名		
X-3-3	権限		
X-4	出願人、代理人又は代表者の記名押印	/100133905/	
X-4-1	氏名(姓名)	石井 良夫	
X-4-2	署名者の氏名		
X-4-3	権限		
X-5	出願人、代理人又は代表者の記名押印	/100127421/	
X-5-1	氏名(姓名)	後藤 さなえ	
X-5-2	署名者の氏名		
X-5-3	権限		

## 特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し(注意:電子データが原本となります)

## 受理官庁記入欄

10-1	国際出願として提出された書類の実際の受理の日	
10-2	図面	
10-2-1	受理された	
10-2-2	不足図面がある	
10-3	国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であってその後期間内に提出されたものの実際の受理の日(訂正日)	
10-4	特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日	
10-5	出願人により特定された国際調査機関	ISA/JP
10-6	調査手数料未払いにつき、国際調査機関に調査用写しを送付していない	

## 国際事務局記入欄

11-1	記録原本の受理の日	
------	-----------	--

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2005年8月11日 (11.08.2005)

PCT

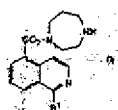
(10) 国際公開番号  
WO 2005/073218 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 401/12, A61K 31/4375, A61P 9/00, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/001102
- (22) 国際出願日: 2005年1月27日 (27.01.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2004-020882 2004年1月29日 (29.01.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭化成ファーマ株式会社 (ASAHI KASEI PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒1018481 東京都千代田区神田美土代町9番地1 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 下川 宏明 (SHIMOKAWA, Hiroaki) [JP/JP]; 〒8160863 福岡県春日市須玖南3-2 1 Fukuoka (JP).
- (74) 代理人: 藤野 清也, 外 (FUJINO, Seiya et al.); 〒1050001 東京都港区虎ノ門2丁目7番7号 虎ノ門中田ビル4階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,

(続葉有)

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR VASOSPASM ACCOMPANYING BYPASS OPERATION

(54) 発明の名称: バイパス術に伴う血管攣縮治療剤

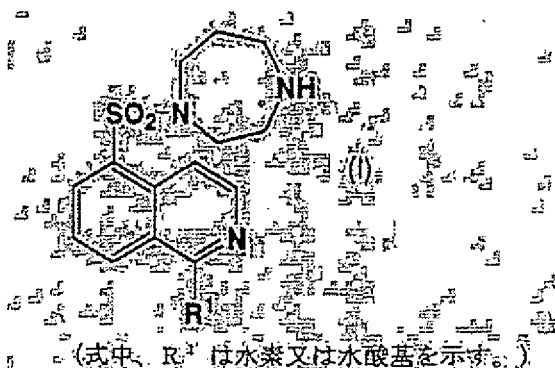


(57) Abstract: An agent and composition for the prevention of and treatments for vasospasm accompanying a bypass operation, which each contains as an active ingredient either a compound represented by the general formula (I) or an acid addition salt or hydrate thereof. (In the formula, R<sup>1</sup> represents hydrogen or hydroxy.) The agent and composition for the prevention of and treatments for vasospasm accompanying a bypass operation is effective in the prevention of or treatments for vasospasm accompanying a bypass operation.

(57) 要約:

一般式(I)で示される化合物またはその酸付加塩もしくは水和物を有効成分とする、バイパス術に伴う血管攣縮予防治療剤および予防治療組成物を提供する。

【化1】



(式中、R<sup>1</sup> は水素又は水酸基を示す。)

本発明のバイパス術に伴う血管攣縮予防治療剤および予防治療組成物は、バイパス術に伴う血管攣縮の予防もしくは治療に有効である。



SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

## バイパス術に伴う血管攣縮治療剤

## 技術分野

[0001] 本発明は、バイパス術に伴う血管攣縮予防治療剤および予防治療組成物に関する。

## 背景技術

[0002] 動脈バイパス術は、動脈が閉塞又は狭窄した時に実施される。動脈バイパス術においては、冠動脈バイパス術中または術後などに動脈攣縮が生じることがある。この動脈攣縮は、非手術時に生じる動脈攣縮に比較して激烈で持続的である特徴があり、また発生後にニトロ化合物やカルシウム拮抗剤を投与してもなかなか反応せず、バイパス術時の臨床上の大きな問題となっている(非特許文献1)。

一方、一般式(I)で示される化合物は、Rhoキナーゼ、ミオシン軽鎖リン酸化酵素、プロテインキナーゼCといったキナーゼ阻害活性を有し、血管平滑筋弛緩作用、血流増加作用、血圧低下作用、脳、心臓保護作用等を示し、血管拡張剤(特に、狭心症治療剤)、高血圧治療剤、脳、心臓保護剤、動脈硬化症治療剤等において有効な物質であることは既に公知である(例えば、特許文献1〜9及び非特許文献2〜5)。

[0003] しかし、バイパス術時の動脈攣縮は、一般的な血管拡張剤であるニトロ化合物やカルシウム拮抗剤に難治性であり、血管拡張薬がバイパス術に伴う血管攣縮予防・治療に有用であるとは必ずしもいえない。一般式(I)で示される化合物が、バイパス術に伴う血管攣縮予防・治療に有用であること、および一般式(I)で示される化合物と、カルシウム拮抗剤、ニトロ化合物から各々薬剤として許容できる少なくとも1つ以上の治療薬を併用したバイパス術に伴う血管攣縮予防治療組成物が、バイパス術に伴う血管攣縮予防・治療に有用である旨、それを示唆する記載は認められない。

[0004] 特許文献1:特開昭61-152658号公報

特許文献2:特開昭61-227581号公報

特許文献3:特開平2-256617号公報

特許文献4:特開平4-264030号公報

特許文献5:特開平6-056668号公報

特許文献6:特開平6-080569号公報

特許文献7:特開平7-80854号公報

特許文献8:W098/06433号公報

特許文献9:WO00/03746号公報

[0005] 非特許文献1:早藤弘編、「別冊 日本臨床 領域別症候群シリーズNo.12 循環器症候群I ―その他の循環器疾患を含めて―」、初版、日本臨床社、1996年8月30日、p.667-671

非特許文献2:Br.J.Pharmacol. 98, 1091(1989)

非特許文献3:J.Pharmacol. Exp.Ther.259,738(1991)

非特許文献4:Circulation 96, 4357(1997)

非特許文献5:Cardiovasc. Res., 43,1029(1999)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は、このような観点からなされたものであって、バイパス術に伴う血管攣縮を予防もしくは治療する医薬を提供する。

課題を解決するための手段

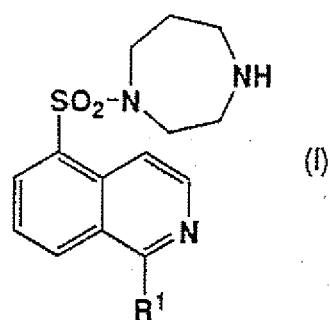
[0007] 本発明者らは、一般式(I)で示される化合物または、その酸付加塩もしくは水和物について、鋭意研究を重ねた結果、該化合物が上記血管平滑筋弛緩作用、血流増加作用、血圧低下作用、脳、心臓保護作用など、従来知られている作用からは全く予期できないバイパス術に伴う血管攣縮の予防、治療効果を見出した。

[0008] すなわち、本発明は、

(1)下記一般式(I)

[化1]





(ただし、式中 $R^1$ は水素原子または水酸基を表す)で示される化合物またはその酸付加塩、もしくは水和物を有効成分とするバイパス術に伴う血管攣縮の予防及び／または治療剤、

(2) 当該バイパス術が、冠動脈バイパス術である(1)記載のバイパス術に伴う血管攣縮の予防及び／または治療剤、

(3) 攣縮が、カルシウム拮抗剤及び／又はニトロ化合物に不応の攣縮である(1)あるいは(2)に記載のバイパス術に伴う血管攣縮の予防及び／または治療剤、(4) 攣縮が、吻合部位と異なる部位で発生したものである(1)～(3)のいずれかに記載のバイパス術に伴う血管攣縮の予防及び／または治療剤、である。

[0009] 本発明の一般式(I)で示される化合物は、公知の方法、例えば、Chem. Pharam. Bull., 40, (3) 770-773 (1992)、特開昭61-152658号公報等に記載されている方法に従って合成することができる。また、本発明の一般式(I)で示される化合物の酸付加塩は、薬学上許容される非毒性の塩が好ましく、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等の無機酸、および酢酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸等の有機酸の塩を挙げることができる。また、本発明の一般式(I)で示される化合物の水和物としては、例えば1/2水和物、1水和物、3水和物が例示される。

[0010] 本発明の、バイパス術に伴う血管攣縮予防治療剤を、投与に適した形の製剤として調製するに際しては、上述の一般式(I)で示される化合物またはその酸付加塩もしくは水和物と、公知の医薬上許容される担体とを混合すればよい。この担体としては、例えば、ゼラチン；乳糖、グルコース等の糖類；小麦、米、とうもろこし澱粉等の澱粉類；ステアリン酸等の脂肪酸；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等の脂

肪酸塩;タルク;植物油;ステアリンアルコール、ベンジルアルコール等のアルコール;ガム;ポリアルキレングリコール等が挙げられる。

[0011] また、液状担体としては、一般に水、生理食塩液、デキストロースまたは類似の糖溶液、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等のグリコール類が挙げられる。カプセル剤となす場合には、通常ゼラチンを用いてカプセルを調製することが好ましい。

[0012] 以上のような担体と一般式(I)で示される化合物またはその酸付加塩もしくは水和物よりなる本発明のバイパス術に伴う血管攣縮予防治療剤中には、通常0.01重量%以上、また80重量%以下、好ましくは60重量%以下の有効成分を含む例が挙げられる。

[0013] 投与方法は、経口投与や非経口投与が挙げられる。経口投与に適した剤形としては、錠剤、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、液剤、エリキシル剤等が挙げられ、非経口投与に適した剤形としては、液剤が挙げられる。

非経口的に筋肉内注射、静脈内注射、皮下注射で投与する場合、一般式(I)で示される化合物またはその酸付加塩もしくは水和物を等張にするために、食塩または、グルコース等の他の溶質を添加した無菌溶液として投与される。

[0014] 注射により投与する場合には、滅菌水、塩酸リドカイン溶液(筋肉内注射用)、生理食塩液、ブドウ糖、静脈内注射用溶液、電解質溶液(静脈内注射用)等で溶解することも好ましい。このようにして溶解した場合には、通常0.01重量%以上、また20重量%以下、好ましくは0.1重量%以上、また10重量%以下の有効成分を含むように調整されることがある。経口投与の液剤の場合、0.01-20重量%の有効成分を含む懸濁液またはシロップが好ましい例として挙げられる。この場合における担体としては、香料、シロップ、製剤的ミセル体等の水様賦形剤が挙げられる。

[0015] 本発明のバイパス術に伴う血管攣縮予防治療剤の投与量は、被投与者の年齢、健康状態、体重、症状の程度、同時処置があるならばその種類、処置頻度、所望の効果の性質、あるいは投与経路や投与計画などによって異なるが、一般には、非経口投与で0.01-20mg/kg・日、経口投与で0.02-100mg/kg・日が挙げられる。

[0016] バイパス術に伴う血管攣縮の治療及び／又は予防のために用いられる本発明の医

薬は、他の1つ以上の薬剤と適宜組み合わせで使用することができる(一般式(I)で表される化合物またはその酸付加塩もしくは水和物を有効成分とする医薬との組み合わせに用いられる薬剤を、以下、本明細書において「併用薬剤」と呼ぶ。)。併用薬剤の使用が好ましいか否かは、一般式(I)で示される化合物またはその酸付加塩もしくは水和物を有効成分とする医薬と、併用薬剤とを組み合わせで投与した場合に、一般式(I)で表される化合物単独の投与と比較して好ましい成績を示すことを確認することにより理解される。

[0017] 併用薬剤は例えば、カルシウム拮抗剤、ニトロ化合物、その他の冠血管拡張剤、カテコールアミンが例示される。より具体的には、カルシウム拮抗剤(ジルチアゼム、ベラパミル、アムロジピン、エホニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ベニジピン、ニカルジピン、アラニジピン、シルニジピン、バルニジピン、フェロジピン、マニジピン、ニルバジピン、アゼルニジピンおよびこれらの塩など)、ニトロ化合物(硝酸イソソルビド、ニログリセリン、一硝酸イソソルビド、亜硝酸アミル、ニトロプルシドナトリウムなど)、その他の冠血管拡張剤(ニコランジル、ジラゼプ、エタフェノン、トラピジル、トリメタジジンおよびこれらの塩など)、カテコールアミン(ドパミン、ドブタミン、ノルエピネフリン、エピネフリン、フェニレフリン、メキシサミン、エチレフリン、デノパミン、ドカルパミン、イソプレナリンおよびこれらの塩など)が挙げられる。

[0018] 上記の組み合わせにあたっては、一般式(I)で示される化合物またはその酸付加塩もしくは水和物を有効成分とする医薬、及び併用薬剤のそれぞれの投与時期は限定されず、同時に投与してもよいし、あるいは互いの効果が期待される間であれば時間差をおいて投与してもよい。従って、一般式(I)で示される化合物またはその酸付加塩もしくは水和物を有効成分とする医薬と併用薬剤は、別々の形態で調製されていてもよく、あるいは両者が混合されて1つの医薬組成物の形態として調製されていてもよい。また、同一の投与経路で投与されてもよく、あるいは別々の投与経路で投与されてもよい。両者を含む医薬組成物を調製する場合には、本発明の化合物又は薬理学的に許容されるその塩と併用薬剤両者との配合比、両者の混合後の形態等は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、物性、投与の容易性などに応じて適宜決定することができる。

併用薬剤を併用し、バイパス術に伴う血管攣縮を予防あるいは治療する場合の用量としては、一般式(I)で示される化合物またはその酸付加塩もしくは水和物の用量を1とした場合、他剤(例えばカルシウム拮抗剤やニトロ化合物)の用量として、1/500から1が例示される。

### 発明の効果

- [0019] 本発明によれば、バイパス術に伴う血管攣縮予防治療剤および予防治療組成物が提供できる。

### 図面の簡単な説明

- [0020] [図1]実施例1-3のそれぞれの、攣縮発現時:A、硝酸イソソルビド冠動脈内投与後:B、塩酸ファスジル冠動脈内投与後:C、の右冠動脈造影写真。

### 発明を実施するための最良の形態

- [0021] 以下に実施例及び参考例を挙げ、この発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

### 実施例 1

- [0022] 心拍動下冠動脈バイパス術(左内胸動脈を左冠動脈前下行枝と対角枝に吻合)を施行した患者において、術中及び術後に、硝酸イソソルビド(2-5mg/hr)、ジルチアゼム(1-2mg/hr)、ニコランジル(4-6mg/hr)及びカテコールアミン(ドパミン1-2  $\mu$ g/kg $\cdot$ min及びドブタミン1-2  $\mu$ g/kg $\cdot$ min)の静脈内持続投与を行なった。しかし、手術の3時間後、重度の冠動脈攣縮が発現した。冠動脈攣縮は、バイパス術と関係のない右冠動脈に発現した。硝酸イソソルビド(合計10mg)を冠動脈内投与したものの無効であったため、塩酸ファスジルを生理食塩液に溶解して、1.5mg/minの割合で15分間、右冠動脈内に投与した。その結果、冠動脈攣縮は寛解した(図1参照)。攣縮発現時及び硝酸イソソルビド投与後は、右冠動脈が攣縮によって細糸状となっており、末梢部が描出されない状態である。しかし、塩酸ファスジル投与後は、末梢部が描出されていることから、攣縮が寛解していることがわかる。その後、塩酸ファスジル(10mg/hrから漸減)を生理食塩液に溶解して、72時間持続静脈内投与し、冠動脈攣縮は再発しなかった。

## 実施例 2

- [0023] 心拍動下冠動脈バイパス術(大動脈から左冠動脈前下行枝へ、伏在静脈グラフトで吻合)を施行した患者において、術中及び術後に硝酸イソソルビド(1-5mg/hr)、ジルチアゼム(1-2mg/hr)及びカテコールアミン(ドパミン、ドブタミン及びノルエピネフリン各々 $1-2\mu\text{g/kg}\cdot\text{min}$ )の静脈内持続投与をおこなった。しかし、手術の5時間後に重度の冠動脈攣縮が発現した。冠動脈攣縮は、バイパス術と関係のない右冠動脈及び左冠動脈回旋枝に発現した。右冠動脈の攣縮に硝酸イソソルビド(合計10mg)を冠動脈内投与したものの無効であったため、塩酸ファスジルを生理食塩液に溶解して、 $1.5\text{mg/min}$ の割合で15分間、右冠動脈内に投与した。その結果、冠動脈攣縮は寛解した(図1参照)。攣縮発現時及び硝酸イソソルビド投与後は、攣縮部より遠位が描出されない状態である。しかし、塩酸ファスジル投与後は、末梢部まで描出されていることから、攣縮が寛解していることがわかる。その後、塩酸ファスジル( $10\text{mg/hr}$ から漸減)を生理食塩液に溶解して、72時間持続静脈内投与し、冠動脈攣縮は再発しなかった。

## 実施例 3

- [0024] 心拍動下冠動脈バイパス術(右内胸動脈を左冠動脈前下行枝に吻合、左内胸動脈を左冠動脈回旋枝の後側枝に吻合)を施行した患者において、術中の硝酸イソソルビド(1-3mg/hr)、ジルチアゼム(0.5-1mg/hr)、ニコランジル(2-3mg/hr)及びカテコールアミン(ドパミン $1-5\mu\text{g/kg}\cdot\text{min}$ 、ドブタミン $1-2\mu\text{g/kg}\cdot\text{min}$ 及びノルエピネフリン $1-2\mu\text{g/min}$ )の静脈内持続投与をおこなった。しかし、吻合直後に重度の動脈攣縮が発現した。バイパス術と関係のない右冠動脈、及び吻合部は開存していたもののバイパス動脈グラフト(右内胸動脈及び左内胸動脈)に攣縮が発現した。これらの攣縮に対し、硝酸イソソルビド(合計20mg)冠動脈内及びグラフト内投与を行なったが無効であったため、塩酸ファスジルを生理食塩液に溶解して、各々の血管内に $1.5\text{mg/min}$ の割合で15分間、投与した。その結果、冠動脈攣縮は寛解した(図1参照)。攣縮発現時及び硝酸イソソルビド投与後は、攣縮部より遠位が描出されない状態である。しかし、塩酸ファスジル投与後は、末梢部まで描出されていることから、攣縮が寛解していることがわかる。その後、塩酸ファスジル( $30\text{mg/hr}$ から漸減)を生理食

塩液に溶解して、48時間持続静脈内投与し、冠動脈攣縮は再発しなかった。

#### 実施例 4

[0025] 本発明の化合物の急性毒性試験を、ラット(Jcl:Wistar,5週齢)およびマウス(Slc:ddY,5週齢)を用いて実施した結果、低毒性であることが確認された。その結果を表1に示す。

[0026] [表1]

化合物	動物種	投与経路	性別	成績
(一般式 I)				LD <sub>50</sub> (mg/kg)
R <sub>1</sub> =H	ラット	静脈内	オス	59.9
			メス	63.9
		経口	オス	335.0
			メス	348.0
		皮下	オス	123.2
			メス	128.3
R <sub>1</sub> =H	マウス	静脈内	オス	63.7
R <sub>1</sub> =OH	マウス	静脈内	オス	119.3

#### 実施例 5

[0027] 製剤例(無菌注射剤)

下記表2の成分を注射用蒸留水に溶解し、その後、注射用蒸留水を添加し、必要な最終重量とし、この溶液2mlをアンプルに密封し、加熱滅菌した。

[0028] [表2]

	成分	量
10mg 製剤	一般式 (I) 塩酸塩	10mg
	(式中 $R^1$ は水素原子)	
	塩化ナトリウム	16mg
	蒸留水	適量
		全量 2ml とした
30mg 製剤	一般式 (I) 塩酸塩	30mg
	(式中 $R^1$ は水素原子)	
	塩化ナトリウム	16mg
	蒸留水	適量
		全量 2ml とした
60mg 製剤	一般式 (I) 塩酸塩	60mg
	(式中 $R^1$ は水素原子)	
	塩化ナトリウム	16mg
	蒸留水	適量
		全量 2ml とした
10mg 製剤	一般式 (I) 塩酸塩	10mg
	(式中 $R^1$ は水酸基)	
	塩化ナトリウム	16mg
	蒸留水	適量
		全量 2ml とした
30mg 製剤	一般式 (I) 塩酸塩	30mg
	(式中 $R^1$ は水酸基)	
	塩化ナトリウム	16mg
	蒸留水	適量
		全量 2ml とした
60mg 製剤	一般式 (I) 塩酸塩	60mg
	(式中 $R^1$ は水酸基)	
	塩化ナトリウム	16mg
	蒸留水	適量
		全量 2ml とした

## 実施例 6

[0029] 製剤例(錠剤)

下記表3の成分を含む錠剤を常法により調製した。

[0030] [表3]

	成分	量
10mg 製剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中 R <sup>1</sup> は水素原子)	10.0mg
	結晶セルロース	25.0mg
	乳糖	108.5mg
	ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	5.0mg
	合計	150.0mg
20mg 製剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中 R <sup>1</sup> は水素原子)	20.0mg
	結晶セルロース	25.0mg
	乳糖	98.5mg
	ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	5.0mg
	合計	150.0mg
10mg 製剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中 R <sup>1</sup> は水酸基)	10.0mg
	結晶セルロース	25.0mg
	乳糖	108.5mg
	ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	5.0mg
	合計	150.0mg
20mg 製剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中 R <sup>1</sup> は水酸基)	20.0mg
	結晶セルロース	25.0mg
	乳糖	98.5mg
	ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	5.0mg
	合計	150.0mg

産業上の利用可能性

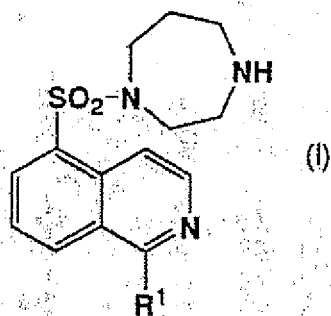


[0031] 本発明の化合物を有効成分とするバイパス術に伴う血管攣縮の予防及び／または治療剤は、動脈の閉塞又は狭窄等が生じた場合に実施される動脈バイパス術において動脈攣縮が生じたときにこれらの血管攣縮を有効に治療することができ、産業上有用である。

## 請求の範囲

[1] 下記一般式(I)

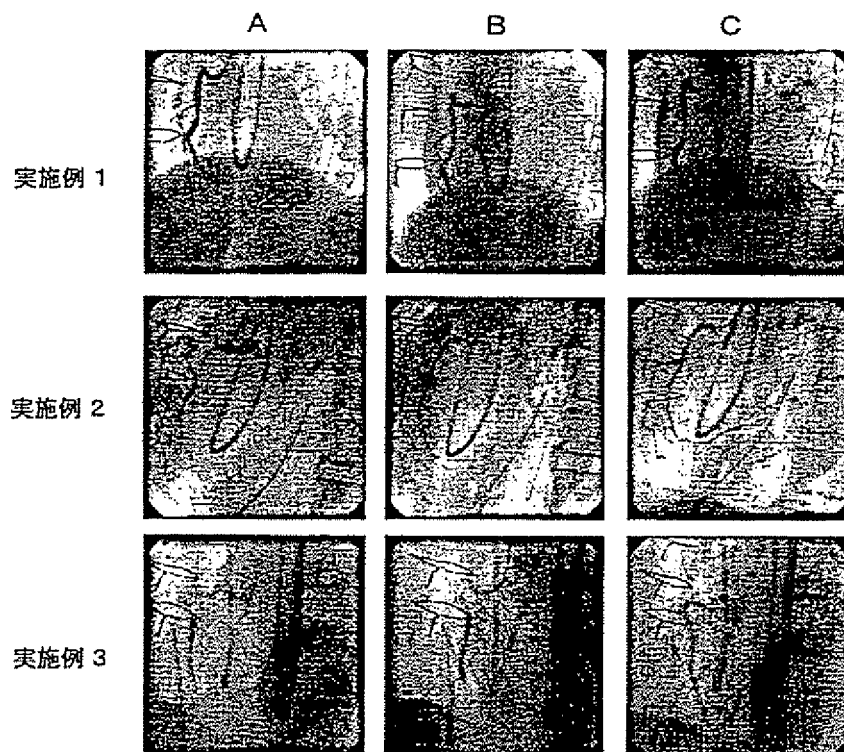
[化1]



(ただし、式中R<sup>1</sup>は水素原子または水酸基を表す)で示される化合物またはその酸付加塩、もしくは水和物を有効成分とするバイパス術に伴う血管攣縮の予防及び／または治療剤。

- [2] 当該バイパス術が、冠動脈バイパス術である請求項1記載のバイパス術に伴う血管攣縮の予防及び／または治療剤。
- [3] 攣縮が、カルシウム拮抗剤及び／又はニトロ化合物に不応の攣縮である請求項1あるいは2に記載のバイパス術に伴う血管攣縮の予防及び／または治療剤。
- [4] 攣縮が、吻合部位と異なる部位で発生したものである請求項1～3のいずれかに記載のバイパス術に伴う血管攣縮の予防及び／または治療剤。

[図1]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/001102

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D401/12, A61K31/4375, A61P9/00, A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D401/12, A61K31/4375, A61P9/00, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 61-227581 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 09 October, 1986 (09.10.86), Claims; Industrial Field of Invention; page 2, lower right column, compound (1) & EP 187371 A1 & US 4678783 A	1-4
Y	JP 61-152658 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 11 July, 1986 (11.07.86), Claims; Industrial Field of Invention; page 5, upper left column, compound (60) & EP 187371 A1 & US 4678783 A	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

-A- document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

-E- earlier application or patent but published on or after the international filing date

-L- document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

-O- document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

-P- document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

-T- later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

-X- document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

-Y- document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

-&amp;- document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 March, 2005 (14.03.05)

Date of mailing of the international search report

29 March, 2005 (29.03.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/001102

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2003/162824 A1 (Elaine S. Krul et al.), 28 April, 2003 (28.04.03), Claims (Family: none)	1-4

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/12, A61K31/4375, A61P9/00, A61P43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/12, A61K31/4375, A61P9/00, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 61-227581 A, (旭化成工業株式会社), 1986. 10. 09 特許請求の範囲、産業上の利用分野、第2頁右下欄化合物 (1) & EP 187371 A1 & US 4678783 A	1-4
Y	JP 61-152658 A, (旭化成工業株式会社), 1986. 07. 11 特許請求の範囲、産業上の利用分野、第5頁左上欄化合物 (60) & EP 187371 A1 & US 4678783 A	1-4

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 03. 2005

国際調査報告の発送日

29. 3. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

原田 隆興

4 P

9167

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	US 2003/162824 A1, (Elaine S. Krul et al) 2003. 04. 28 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1 - 4

# 特 許 協 力 条 約

発信人 日本国特許庁（受理官庁）

出願人代理人

藤野 清也

殿

あて名

〒 105 - 0001

日本国東京都港区虎ノ門2丁目7番7号 虎ノ門中田ビル4階

## 職権訂正の通知書

〔PCT実施規則327〕

発送日（日．月．年）

08.02.2005

出願人又は代理人の書類記号

ASAHI-49

応答期間

無 し （下記の3を参照）

国際出願番号

PCT / JP2005 / 001102

国際出願日（日．月．年）

27.01.2005

出願人（氏名又は名称）

旭化成ファーマ株式会社

1. 受理官庁は、国際出願の願書等に関し、方式上の不備を別紙のとおり職権により訂正したので通知する。

2. 出願人が当該訂正を了承する場合には、本件についてはこれ以上の行為は不必要である。

3. 当該訂正を了承しない場合には、出願人は速やかにその旨を受理官庁に報告しなければならない。

受理官庁の名称及びあて名

日本国特許庁（RO/JP）

郵便番号 100-8915

日本国東京都千代田区霞ヶ関三丁目4番3号

電話番号 03-3592-1308

権限のある職員

特 許 庁 長 官



訂正前内容 FROM

旭化成ファーマ株式会社 Address : Kanda Motoshiro-choで記載されている。



訂正後内容 TO:

旭化成ファーマ株式会社 Address : Kanda Mitoshiro-choに訂正した。



# PATENT COOPERATION TREATY

**PCT**

## NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

FUJINO, Seiya  
Toranomom Nakata Bldg. 4F  
7-7, Toranomom 2-chome  
Minato-ku, Tokyo 1050001  
Japan

Date of mailing (day/month/year) 15 March 2005 (15.03.2005)	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
Applicant's or agent's file reference ASAHI-49	International application No. PCT/JP2005/001102

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

ASAHI KASEI PHARMA CORPORATION (for all designated States except US)  
SHIMOKAWA, Hiroaki (for US)

International filing date : 27 January 2005 (27.01.2005)

Priority date(s) claimed : 29 January 2004 (29.01.2004)

Date of receipt of the record copy  
by the International Bureau : 10 February 2005 (10.02.2005)

List of designated Offices :

AP : BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

EP : AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer:  Isabelle DEPREZ (Fax 338 9090)
Facsimile No. (41-22) 338.90.90	Telephone No. (41-22) 338 8399

## NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

Date of mailing (day/month/year) 15 March 2005 (15.03.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference ASAHI-49	International application No. PCT/JP2005/001102

**ATTENTION**

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase - see updated important information (as of April 2002)
- ☒ requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

## INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the **"national phase"** must be entered before each of the designated Offices indicated on the cover sheet of this Notification by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by Articles 22 and 39 and the applicable national laws. In addition, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. It is the applicant's responsibility to ensure the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be **30 MONTHS** from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date (see Article 39(1)), but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see PCT Gazette No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the PCT Newsletter, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the PCT Gazette ("Section IV" part published on a weekly basis), to the PCT Newsletter (on a monthly basis) and to the relevant National Chapters in Volume II of the PCT Applicant's Guide (the paper version of which is updated usually twice a year and the Internet version of which is updated usually on a weekly basis). Finally, a cumulative table of all applicable time limits for entering the national phase is available from WIPO's Internet site, via links from various pages the site including those of the Gazette, Newsletter and Guide, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in the PCT Applicant's Guide, Volume I/A, Chapter IX. Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

## REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 16 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 16-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 16-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within the time limit which is reasonable under the circumstances (Rule 17.1(c)).

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 16-month time limit (and all other PCT time limits) is the filing date of the earliest application whose priority is claimed (Article 2(xi)(b)).

**PCT**NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

FUJINO, Seiya  
Toranomom Nakata Bldg. 4F  
7-7, Toranomom 2-chome  
Minato-ku, Tokyo 1050001  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 01 April 2005 (01.04.2005)	
Applicant's or agent's file reference ASAHI-49	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP05/001102	International filing date (day/month/year) 27 January 2005 (27.01.2005)
International publication date (day/month/year)	Priority date (day/month/year) 29 January 2004 (29.01.2004)
Applicant ASAHI KASEI PHARMA CORPORATION et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable)* An asterisk (\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
29 January 2004 (29.01.2004)	2004-020882	JP	24 March 2005 (24.03.2005)

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Samiir Richard

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Facsimile No. +41 22 338 90 90

Telephone No. +41 22 338 8434

**PCT**

FIRST NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF  
THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL  
APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES WHICH  
DO NOT APPLY THE 30 MONTH TIME LIMIT  
UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

FUJINO, Seiya  
Toranomon Nakata Bldg. 4F  
7-7, Toranomon 2-chome  
Minato-ku, Tokyo 1050001  
JAPON

Date of mailing (*day/month/year*)  
01 September 2005 (01.09.2005)

Applicant's or agent's file reference  
ASAHI-49

**IMPORTANT NOTICE**

International application No.  
PCT/JP2005/001102

International filing date (*day/month/year*)  
27 January 2005 (27.01.2005)

Priority date (*day/month/year*)  
29 January 2004 (29.01.2004)

Applicant

ASAHI KASEI PHARMA CORPORATION et al

1. **ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), **does apply**, please see Form PCT/IB/308(Second and Supplementary Notice) (to be issued promptly after the expiration of 28 months from the priority date).

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does not apply**, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93bis.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:  
11 August 2005 (11.08.2005)

CH

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does not apply**, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93bis.1:

LU, SE, TZ, UG, ZM

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

**4. TIME LIMITS for entry into the national phase**

For the designated Office(s) listed above, and unless a demand for international preliminary examination has been filed before the expiration of 19 months from the priority date (see Article 39(1)), the applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 20 MONTHS from the priority date.

In practice, time limits other than the 20-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated Offices listed above. For regular updates on the applicable time limits (20 or 21 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Yoshiko Kuwahara

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Facsimile No. +41 22 338 90 90

**PCT**

**SECOND AND SUPPLEMENTARY NOTICE  
INFORMING THE APPLICANT OF THE  
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL  
APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES  
WHICH APPLY THE 30 MONTH TIME  
LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))**

(PCT Rule 47.1(c))

To:

FUJINO, Seiya  
Toranomon Nakata Bldg. 4F  
7-7, Toranomon 2-chome  
Minato-ku, Tokyo 1050001  
JAPON

Date of mailing (day/month/year)

01 June 2006 (01.06.2006)

Applicant's or agent's file reference

ASAHI-49

**IMPORTANT NOTICE**

International application No.

PCT/JP2005/001102

International filing date (day/month/year)

27 January 2005 (27.01.2005)

Priority date (day/month/year)

29 January 2004 (29.01.2004)

Applicant

ASAHI KASEI PHARMA CORPORATION et al

- ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), **does not apply**, please see Form PCT/IB/308(First Notice) issued previously.
- Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does apply**, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93bis.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:  
11 August 2005 (11.08.2005)

AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, NA, PG, RU, SY, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

- The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does apply**, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93bis.1 :

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BW, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SG, SK, SL, SM, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

**4. TIME LIMITS for entry into the national phase**

For the designated or elected Office(s) listed above, the applicable time limit for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph**, be **30 MONTHS** from the priority date.

In practice, **time limits other than the 30-month time limit** will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated or elected Office(s) listed above. For **regular updates on the applicable time limits** (30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pc/en/index.html>.

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Yoshiko Kuwahara